

Therapie mit kurativem Ziel bei fortgeschrittenen
epithelialen Ovarialkarzinomen

Axel Dörr

Disbui. München

1987



Aus der Frauenklinik des Klinikums Großhadern
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Prof. Dr. H. Hepp

**Therapie mit kurativem Ziel bei fortgeschrittenen
epithelialen Ovarialkarzinomen**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Axel Dörr

aus

Eschollbrücken

Jahr

1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. W. Eiermann

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Hepp

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 22. Oktober 1987



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung	1
II. Fragestellung	1
III. Material und Methoden	2
1. Vorgehen bei der Auswertung	2
2. Krankengut	2
3. Therapie	6
3.1. Frauenklinik Großhadern 1973-1977	6
3.2. Frauenklinik Großhadern 1978-1980	8
3.3. Kliniken des Tumorzentrums München 1981-1983	10
IV. Ergebnisse	17
1. Vergleich der erreichten Therapieergebnisse	
1.1. Gruppe A (Stadium I bis III, kein Resttumor)	19
1.2. Gruppe B (Stadien II B/C bis III, Resttumor kleiner 2 cm)	21
1.3. Gruppe C (Stadien II B/C bis III, Resttumor größer 2 cm)	23
2. Erfahrungen mit der Ganzabdomenbestrahlung	26
2.1. Alleinige postoperative Ganzabdomenbestrahlung	27
2.2. Ganzabdomenbestrahlung nach vorausgegangener Chemo- therapie	29
2.3. Nebenwirkungen und Spätkomplikationen der Ganz- abdomenbestrahlung nach Operation und Chemotherapie ..	31
V. Diskussion	34
VI. Zusammenfassung	41
Literatur	43

I. EINLEITUNG

Für die Therapie fortgeschrittener epithelialer Ovarialkarzinome galt früher die Forderung, bei einer über das kleine Becken hinausgehenden Metastasierung nach Remission die Chemotherapie fortzuführen bis zum Auftreten einer Progression oder aber zumindest für weitere zwei Jahre (16). Seit Einführung hochwirksamer Kombinationschemotherapien, insbesondere unter Einschluß von Cis-Platin, ist in den letzten Jahren die These aufgestellt worden, nach histologisch gesicherter Vollremission die Therapie abzusetzen in der Hoffnung, eine Dauerheilung erreicht zu haben (2, 3, 23, 29). Diese Hoffnung hat sich nach neueren Literaturangaben (37, 35, 41), die nicht nur die Remissionsraten, sondern die tatsächlich erreichten Überlebensraten und tumorprogressionsfreien Überlebensraten angeben, (wie erwartet) nicht erfüllt.

Ein weiterer Therapieansatz mit kurativem Ziel ergibt sich aus den überzeugenden Erfolgen der Ganzabdomenbestrahlung bei radikal operierten Fällen (4, 5, 6, 11, 12, 13, 34). Weiterhin kann nach Rubin (45) davon ausgegangen werden, daß Tumoresiduen im kleinen Becken kleiner 1 cm, befallene Lymphknoten mit Tumorherden kleiner 5 mm und okkulte intraabdominale Metastasen kleiner 1 mm mit einer Strahlentherapie, welche im Becken 4500 bis 5000 bzw. im Oberbauch 2500 bis 3000 rad appliziert, zerstört werden können. Dieser Therapieansatz wurde in den letzten Jahren von den im Tumorzentrum München kooperierenden Kliniken (53) und in den Jahren 1981 bis 1983 im Rahmen einer retrospektiven Beobachtungsstudie verfolgt.

II. FRAGESTELLUNG

In der hier vorgelegten Arbeit wird das Krankengut der Frauenklinik des Klinikums Großhadern seit 1973 sowie zusätzlich die seit 1981 behandelten Fälle der Frauenklinik der Technischen Universität München und der III. Medizinischen Klinik des Klinikums Großhadern untersucht. Ziel der Untersuchung ist die Klärung der Frage, inwieweit die Ganzab-

domenbestrahlung auch nach einer aggressiven Kombinationschemotherapie durchführbar ist, ob sie zur Erhaltung der heute vermehrt beobachtbaren Vollremissionen beitragen kann und ob seit Einführung der aggressiven Chemotherapie unter Einschluß von Adiblastin und Cis-Platin sowie deren Kombination mit der Ganzabdomenbestrahlung die Prognose des fortgeschrittenen epithelialen Ovarialkarzinoms verbessert werden konnte.

III. MATERIAL UND METHODEN

1. Vorgehen bei der Auswertung

Die Erfassung der hier bearbeiteten Daten erfolgte prospektiv unter Verwendung der für das Tumorregister des Tumorzentrums München entwickelten Erst- und Folgeerhebungsbögen (siehe nachfolgende Seiten). Die Daten sind in der Datenbank des Tumorregisters gespeichert und stehen zur Auswertung zur Verfügung. Die Auswertung umfaßt Häufigkeitsverteilungen, Korrelationstabellen und als Zielkriterium für den Therapieerfolg die nach dem Verfahren von Cutler-Eder errechneten allgemeinen und tumorprogressionsfreien Überlebensraten (1). Zur Prüfung der Signifikanz von Unterschieden wird der Logranktest und der Chi-Quadrattest verwendet.

2. Krankengut

Die Auswertung beschränkt sich auf Patientinnen, die folgende Bedingungen erfüllen:

1. Histologisch nachgewiesenes epithiales Ovarialkarzinom
2. Vor Diagnose des Ovarialkarzinoms kein anderer maligner Tumor bekannt
3. Stadieneinteilung nach FIGO-Klassifikation und Radikalität der Operation bekannt

- a) radikale Operation (kein Resttumor)
 - b) palliative Operation (Resttumor kleiner 2 cm)
 - c) inoperabel oder Resttumor größer 2 cm
4. Operation an der Frauenklinik Großhadern (1973-83) oder der Frauenklinik der TU München (1981-83) oder Aufnahme an einer dieser Kliniken oder der III. Medizinischen Klinik des Klinikums Großhadern innerhalb von zwei Monaten nach einer auswärts erfolgten Operation

Ein direkter Vergleich und die Interpretation der Ergebnisse der in den Jahren 1973-77, 1978-80 und 1981-83 zur Anwendung gekommenen Therapiekonzepte im Sinne einer kontrollierten (randomisierten) klinischen Studie ist allein vom Studienaufbau her nicht möglich gewesen. Da jedoch für die Patientenkollektive der oben genannten Zeitspannen eine hinreichende Struktur- und Beobachtungsgleichheit besteht (Tab. 2), soll folgende Untersuchung in Form einer retrospektiven Beobachtungsstudie unter Verwendung sog. "historischer Kontrollen" (1) zur Bewertung der unterschiedlichen Therapieformen beitragen.

Tab. 1: Überblick über die Gesamtzahl behandelter Patientinnen

	1973-1977	1978-1980	1981-1983
Frauenklinik Großhadern	184	92	150
Frauenklinik TU	-	-	24
Mediz. Klinik III GH	-	-	6
Summe	184	92	180

Ersterhebung Ovarial-, Tubenkarzinom

Patientin, geborene		Klinik
Geb.-Datum		Klinisches Bild
Tag Monat Jahr		
EINWEISUNG	☐ zur Primärtherapie oder Diagnose im Hause gestellt ☐ zur Zusatzbehandlung, auswärts anbehandelt (Daten der Ersterhebung retrospektiv erhoben) ☐ wegen Rezidiv, Primärtherapie auswärts (Daten über Ersterhebung und Therapie retrospektiv erhoben)	
ZEITANGABE	Wann wurde erstmals die Diagnose gestellt	
		Monat Jahr
Tumor	☐ Primärtumor ☐ Zweitumor ☐ Primärtumor unbekannt ☐ Fraglich, ob Primärtumor	
LOK. PRIMÄRTUMOR	☐ Ovar ☐ Tube ☐ rechts ☐ links ☐ beidseits	
FIGO-STADIUM	I-IV A/B/C VI (Definition der Stadien auf der Rückseite)	
Fernmetastasen in	☐ Lunge ☐ Pleura ☐ Skelett ☐ Leber. ☐ LK außerh. d. kleinen Beckens ☐ Mamma ☐ ZNS ☐ Haut ☐ Sonstige:	
HISTOLOGIE	☐ Papillär-seröses Adeno.-Ca. ☐ Mucinöses Karzinom ☐ Endometroides Karzinom ☐ Undifferenziertes Karzinom ☐ Mesonephroides Karzinom ☐ Nicht klassifizierbares Ca. ☐ Sonstiger maligner Ovarialtumor:	
Differenzierungsgrad	☐ Gut diff. reifes Karzinom (G 1) ☐ Wechselsind oder überwiegend gering diff. Karzinom (G 2) ☐ Vorwiegend soliden oder völlig undiff. anaplastisches Karzinom (G 3) ☐ Keine Angabe / nicht bekannt	
PRIMÄRE THERAPIE	☐ Operation ☐ Bestrahlung ☐ Zytostatika ☐ Hormone ☐ Sonstiges:	
Bemerkungen	(z. B. vorgesehen, Kontraindikat., Pat. verweigert)	
OPERATION	Datum: ☐ im Hause ☐ auswärts, Daten sind retrospektiv erhoben Art der Operation: Resektionen wurden (inkl. früherer Operationen) ☐ beide Adnexe und Uterus ☐ beide Adnexe ☐ eine Adnexe ☐ Netz ☐ LK pelvin ☐ LK paraaortal ☐ nur Probeexzision für Histologie Radikalität: ☐ Radikale Op. makroskopisch kein Resttumor ☐ Tumorstadien bis 2 cm ☐ Tumorstadien über 2 cm ☐ Laparotomie probatoria Tumormarker: Ca 125 	
BESTRAHLUNG	Beginn am Ende am Art der Bestrahlung: ☐ Bestrahlung des kleinen Beckens ☐ Intraabdominale Instillation von Radionuklidotopen ☐ Ganzabdomenbestrahlung ☐ Bestrahlung von Fernmetastasen Dosis: ☐ Volle Tumordosis ☐ Vorzeitig abgebrochen	
ZYTOSTATIKA	Chemotherapie eingeleitet am ☐ Adjv. Chemoth. n. radik. Op ☐ Chemotherapie bei Tumorstadien	
Nächster Kontrolltermin	t. H.	
Terminfolgender-Nr.	KV-Nr. des Hausarztes	
Todesdatum	Todesursache: ☐ tumorabhängig ☐ tumorunabhängig ☐ nicht beurteilbar ☐ Todesursache nicht zu ermitteln Obduktion: ☐ ja ☐ nein	
Station:	Datum	Unterschrift des Arztes



Folgerhebung Ovarial-, Tubenkarzinom

Tag Monat Jahr		Patientin, geborene	Klinik
Geb.-Datum		Klinisches Feld	
Befundbericht über ☐ uneufsichtige Kontrolluntersuchung ☐ Veränderung der Tumorerkrankung ☐ Durch Tumorthherapie bedingte Folgeerkrankungen (nicht bedingt durch Rezidiv oder Tumorphaseprogression) bzw. therapiebedingte Langzeiteffekte ☐ Zweitmalignom ☐ Tod der Patientin			
Untersuchungsdatum		Wann wurde dieser Befund erhoben	
Zwischenanamnese (für Register nicht lesbar)			
Aktueller Befund (bei Durchführung einer Operation ist der präoperative Befund anzugeben) ☐ tumorfrei (Vollremission) ☐ Tumormrückbildung (Teilremission) ☐ keine Änderung (no change) ☐ Progression Regionales Rezidiv ☐ Rezidiv im kleinen Becken ☐ Intraabdominale Tumormetastasen Fernmetastasen ☐ Lunge ☐ Pleura ☐ Skelett ☐ Mamma ☐ LK außerh. des Abdomens ☐ Leber ☐ ZNS ☐ Haut ☐ Sonstige:			
Folgeerkrankungen Therapiebedingte Folgeerkrankungen bzw. schwerwiegende therapiebedingte Langzeiteffekte ☐ Skelett ☐ Leber ☐ Knochenmark ☐ Herz ☐ Lunge ☐ Hamwege ☐ Darm ☐ Haut ☐ Nervensystem ☐ Sonstiges: Therapie der Folgeerkr. ☐ operativ ☐ medikamentös			
Allgemeinzustand ☐ (Siehe Rückseite)			
Zweitmalignom		Histologie	
Lokalisation		☐ rechts ☐ links ☐ beidseits	
Weitere Tumorthherapie ☐ Operation ☐ Bestrahlung ☐ Zytostatika ☐ Hormone ☐ Immuntherapie ☐ Sonstiges ☐ keine Therapie		☐ (z. B. Kontraindik., Pat. verweigert, etc.)	
Bemerkungen			
OPERATION Indikation: Reoperation ☐ Reoperation bei persistierendem Tumor ☐ Reoperation zur Vervollständigung der Therapie ☐ Reoperation wegen Rezidiv Second-look Op. ☐ Second-look Op. zur Kontrolle des Therapieerfolgs Tumorschwere ☐ ja ☐ nein Radikalität (bei Tu-Nachweis) ☐ Radikale Op., makroskopisch kein Resttumor ☐ Tumorseite über 2 cm ☐ Laparotomie probatoria Tumormarker Ca 125 (prätherapeutisch) (prätherapeutisch)		Datum: ☐ Im Hause ☐ auswärts, Daten sind retrospektiv erhoben	
BESTRAHLUNG Art der Bestrahlung ☐ Bestrahlung des kleinen Beckens ☐ Intraabdominale Instillation von Radioisotopen ☐ Ganzabdomenbestrahlung ☐ Bestrahlung von Fernmetastasen Dosis ☐ Volle Tumordosis ☐ Vorzeitig abgebrochen		ZYTOSTATIKA Chemotherapie eingesetzt am ☐ Chemotherapie bei Tumorstern ☐ Adjv. Chemoth. n. radik. Op.	
Nächster Kontrolltermin L.H.		Weiterbehandlung durch:	
Terminkalender-Nr.		KV-Nr. des Hausarztes	
Todesdatum		Todesursache: ☐ tumorsabhängig ☐ tumorsunabhängig ☐ nicht beurteilbar ☐ Todesursache nicht zu ermitteln ☐ Obduktion: ☐ ja ☐ nein	
Station:		Datum Unterschrift des Arztes	

Nach der Mehrzahl der zu diesem Thema veröffentlichten Arbeiten (11, 12, 22, 50, 51) sind die bei der primären Operation vorgefundene Tumorausdehnung und das Ausmaß der durchgeführten Operation, d.h. die Operabilität des Karzinoms bzw. die Größe belassener Resttumoren die am stärksten die Prognose beeinflussenden Faktoren. Danach lassen sich folgende Gruppen ähnlicher Prognose bilden, für die in der weiteren Analyse die erreichten Therapieerfolge verglichen werden. Die Verteilungen für weitere, die Prognose in geringerem Ausmaß beeinflussende Faktoren wie Histologie, Differenzierungsgrad und Alter sind unter dem Abschnitt Ergebnisse angeführt.

Tab. 2: Überblick über Patientengruppen mit aufgrund der Tumorausdehnung und primär durchgeführter Operation ähnlicher Prognose

	1973-1977	1978-1980	1981-1983	Summe
A) Stadium I - III kein Resttumor	73	38	64	175
B) Stadium II B/C - III Resttumor kleiner 2 cm	42	24	43	109
C) Stadium II B/C - III Resttumor größer 2 cm	30	14	30	74
D) Stadium IV	39	16	43	98

(Chi-Quadrat: Gruppe A, B, C und D vergleichbar)

3. Therapie

3.1. Frauenklinik Großhadern 1973-1977

In den Jahren 1973-1977 war die postoperative Nachbehandlung in Fällen mit auf das kleine Becken begrenzten Karzinomen eine Bestrahlung des Beckens mit je 30 bis 40 Gy auf Restparametrien und Beckenwand, kombiniert mit intravaginalen oder intrauterinen Radiumeinlagen. Die Chemotherapie wurde nur bei manifester, über das kleine Becken hinausgehen-

der Metastasierung oder bei inoperablem Situs eingesetzt und bestand in Anwendung von Vincristin/Fluoro-Uracil/Endoxan (insgesamt sechs Monate intensive Therapie), fortgeführt als Langzeittherapie mit Ixoten/Methotrexat; bei Remission wurde eine Zweitoperation angestrebt. Bei Progression unter VCR/FU/CPM-Therapie oder bei Rezidiv wurde Adriamycin zunächst in Kombination mit Vincristin, später in Kombination mit Cyclophosphamid (AC-Therapie) eingesetzt.

In den einzelnen Gruppen wurde folgende in den Tabellen 3 bis 5 angegebene Therapie durchgeführt:

Tab. 3: Stadium I - III, kein Resttumor
Primärtherapie (Überblick)

FIGO-Stadium	nur OP	OP/Rad	OP/Chem	OP/Rad/Chem*
I A	4	27	1	-
I B	-	11	-	-
I C	-	1	-	-
II A	2	5	-	-
II B	1	12	-	1
II C	-	1	-	-
III	-	4	2	1
Summe	7	61	3	2

*) OP/RAD/Chem: Bestrahlung präoperativ oder Beginn der Bestrahlung innerhalb von 90 Tagen nach OP; Beginn der Chemotherapie innerhalb von 90 Tagen nach Beginn der Bestrahlung

Tab. 4: Stadium II B/C - III, Resttumor kleiner 2 cm
Primärtherapie (Überblick)

FIGO-Stadium	nur OP	OP/Rad	OP/Chem	OP/Rad/Chem	OP/Chem/Rad
II B	1	11	-	3	1
II C	-	-	-	-	-
III	3	4	13	5	1
Summe	4	15	13	8	2

Tab. 5: Stadium II B/C - III, Resttumor größer 2 cm
Primärtherapie (Überblick)

FIGO-Stadium	nur OP	OP/Rad	OP/Chem	OP/Rad/Chem
II B	-	1	-	1
II C	-	-	-	-
III	5	2	19	2
Summe	5	3	19	3

3.2. Frauenklinik Großhadern 1978-1980

Im Jahre 1978 wurde das bisherige Therapiekonzept geändert. Patientinnen mit Aszites, aufgebrochenem Tumor oder Zystenruptur, Karzinom auf der Oberfläche der Tumoren oder Implantationsmetastasen wurden auch bei radikaler Operation zusätzlich mit Zytostatika behandelt.

Bei kombinierter Therapie war die bevorzugte Reihenfolge Operation, Bestrahlung des Beckens und Chemotherapie. Anstelle der Therapie mit Vincristin/Fluoruracil/Cyclophosphamid war die Therapie mit Adriamycin und Cyclophosphamid (AC-Therapie) getreten, bei ungenügendem Ansprechen auf diese Therapie oder bei Progression wurde zusätzlich Cisplatin eingesetzt (50). Nach erreichter Remission wurde im allgemeinen keine weitere Therapie mehr durchgeführt.

Tab. 6: Stadium I - III, kein Resttumor
Primärtherapie (Überblick)

FIGO-Stadium	nur OP	OP/Rad	OP/Chem	OP/Chem/Rad
I A	4	7	4	-
I B	-	4	-	-
I C	-	-	2	-
II A	1	4	-	-
II B	-	5	1	
II C	-	-	-	1
III	-	1	3	1
Summe	5	21	10	2

Bei zwölf Patientinnen wurde eine Chemotherapie durchgeführt, wobei in einem Fall eine Kombination von Cisplatin, Adriblastin und Endoxan, in den restlichen Fällen eine AC-Therapie zur Anwendung kam.

Tab. 7: Stadium II B/C - III, Resttumor kleiner 2 cm
Primärtherapie (Überblick)

FIGO-Stadium	nur OP	OP/Rad	OP/Chem	OP/Rad/Chem
II B	1	5	1	2
II C	-	-	1	1
III	2	3	8	-
Summe	3	8	10	3

Bei elf der dreizehn mit Chemotherapie behandelten Patientinnen kam eine Kombination von Adriblastin und Endoxan zum Einsatz.

Tab. 8: Stadium II B/C - III, Resttumor größer 2 cm, inoperabel
Primärtherapie (Überblick)

FIGO-Stadium	nur OP	OP/Rad	OP/Chem	OP/Chem/Rad
II B	-	-	-	-
II C	-	-	-	-
III	6	-	4	4
Summe	6	-	4	4

Sieben Patientinnen erhielten eine Kombinationstherapie mit Adriblastin und Endoxan, eine Patientin erhielt eine Treosulfanmonotherapie.

3.3. Kliniken des Tumorzentrums München 1981-1983

In den Jahren 1981-83 kam bei der postoperativen Chemotherapie primär Cisplatin im Rahmen der Dreierkombination CPL/ADB/CPM zum Einsatz (2, 33, 35). Ebenfalls seit 1981 wurden in Anbetracht der guten Erfahrungen mit der Ganzabdomenbestrahlung nach primär radikaler Operation (5, 6, 11, 12, 13, 14) und nach durch Operation und Chemotherapie erreichter Vollremission oder weitgehender Tumorreduktion (25, 38, 47) Ganzabdomenbestrahlungen durchgeführt. Die hierbei mehrheitlich verwendete Methode entspricht der von Dembo und Bush beschriebenen "moving-strip"-Technik (13, 44).

Im folgenden sei das seit 1981-83 innerhalb des Tumorzentrums München verfolgte Therapiekonzept dargestellt (Abbildung 1) und erläutert (53):

Das operative Vorgehen im Unterbauch richtet sich nach der Tumorausbreitung. Angestrebt wird die Exstirpation beider Adnexe und des Uterus bzw. eine Reduktion des Tumorgewebes auf Reste kleiner 2 cm. Bei Aszites wird eine Probe zur zytologischen Untersuchung entnommen bzw. erfolgt eine Spülung des Abdomens mit Kochsalzlösung und entsprechen-

der Probenentnahme. Nach abgeschlossenem operativem Vorgehen erfolgt nochmals eine Spülung des Abdomens mit Kochsalz und Probenentnahme zur zytologischen Untersuchung (Nachweis einer möglichen intraperitonealen Tumorzellverschleppung).

Im Stadium IA - IB - IIA gilt als postoperative Therapie der Wahl eine Ganzabdomenbestrahlung nach der "moving-strip"- oder "open-field"-Technik. Bei Vorliegen eines gut differenzierten Karzinoms (G1) bzw. "borderline"-Histologie und im Stadium IA1 oder IB1 (Tumeroberfläche frei, keine Kapselruptur, kein Aszites, Peritonealzytologie negativ, Netz reseziert und histologisch tumorfrei, Oberbauch, insbesondere Leber und Zwerchfell ausreichend abgeklärt) kann auf eine postoperative Zusatztherapie verzichtet werden.

Kommt es in den Stadien IA - IIA zu einer Kapselruptur oder liegt eine Infiltration bis zur Kapsel vor mit Tumorgewebe auf der Oberfläche (IA2 IB2 IIA2), so wird dies als erhöhtes Risiko für eine intraperitoneale Aussaat aufgefaßt und die Therapie wie bei Aszites oder in der Peritonealspülung nachgewiesenen Tumorzellen (IC - IIC) durchgeführt. In diesen Fällen sowie bei über die Genitalorgane hinausgehender Infiltration oder Implantationsmetastasen (IIB) und im Stadium III nach radikaler Operation wird bei gut differenzierten Karzinomen (G1) ebenfalls die Ganzabdomenbestrahlung durchgeführt. Patientinnen mit mäßig oder wenig differenzierten sowie ganz undifferenzierten Karzinomen (G2 -G3) erhalten zunächst 6 Zyklen einer Kombinationschemotherapie, anschließend - im allgemeinen nach "second-look"-Operation - zusätzlich die Ganzabdomenbestrahlung.

Verbleiben bei Stadium IIB/C oder Stadium III Tumorreste in der Größe von 2 cm im kleinen Becken oder Resttumoren jeder Größe im Oberbauch, so hat die alleinige Bestrahlung wenig Aussicht auf Erfolg. Angestrebt wird die Durchführung einer Kombinationschemotherapie mit Cisplatin, Adriamycin und Cyclophosphamid (CPL/ADB/CMP). Dasselbe gilt bei größeren Tumorresten bzw. inoperablem Situs oder bei Fernmetastasen. Bei Tumorprogression unter PAC-Therapie ist im allgemeinen auch bei Ein-

satz anderer Medikamente keine wesentliche Beeinflussung des Krankheitsverlaufs mehr zu erreichen (gleiches gilt für "no-change"-Verhalten nach sechs Zyklen Chemotherapie bzw. erneut inoperablem Situs bei "second-look"-Operation). Daher ist eine weitere Anwendung von CPL und/oder ADB unter Inkaufnahme der Gefahr entsprechender Toxizität nicht mehr gerechtfertigt und die Chemotherapie mit einer weniger toxischen oralen Therapieform (z.B. Treosulfan) im Sinne einer palliativen Therapie weiterzuführen bzw. ganz darauf zu verzichten.

Nach erreichter Vollremission stellt sich in jedem Fall die Frage, ob durch eine zusätzliche Bestrahlung eine endgültige Konsolidierung erreicht werden kann. Folgendes Vorgehen in Abhängigkeit von der bei der "second-look"-Operation vorgefundenen Tumorausbreitung bzw. bei der Zweitoperation möglichen Radikalität der Operation kommt in Betracht:

1. Vollremission durch Chemotherapie

(histologisch durch "second-look"-Operation gesicherte Vollremission)

A) Ganzabdomenbestrahlung

alternativ

B) keine weitere Therapie

2. Tumorfrei durch Chemotherapie und Operation

(bei "second-look"-Operation in den histologisch untersuchten Präparaten aktives Tumorgewebe, jedoch nach durchgeführter Operation makroskopisch kein Resttumor)

A) Ganzabdomenbestrahlung

alternativ

B) Erhaltungstherapie über zwölf Monate mit Treosulfan

3. Teilremission, Resttumor auch nach der "second-look"-Operation

(Remission durch bisherige Chemotherapie, weitgehende Tumorreduktion durch das operative Vorgehen bei der "second-look"-Operation, Resttumoren jedoch für eine kurative Bestrahlung zu groß)

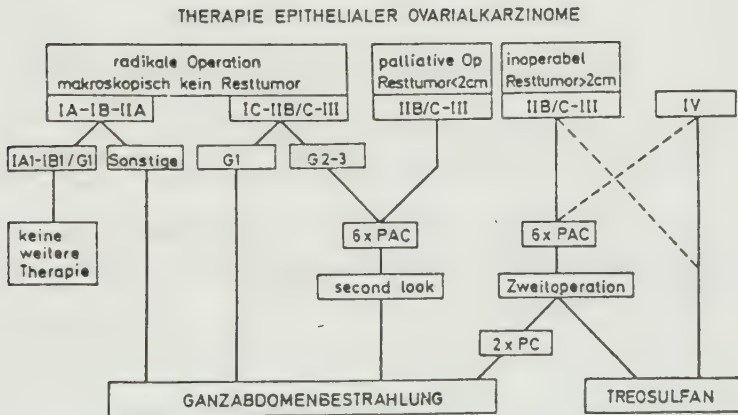
A) noch 2 bis 4 Zyklen intensive Chemotherapie, danach Ganzabdomenbestrahlung

alternativ

B) palliative Langzeittherapie mit Treosulfan

In der hier vorgelegten Beobachtungsstudie wurde sowohl aus ethischen Gründen als auch wegen geringer Fallzahlen keine Randomisierung vorgenommen. Es wurde in der Mehrzahl der Fälle entsprechend der kurativen Zielsetzung zur Durchführung einer Bestrahlung geraten, die dann überwiegend als Ganzabdomenbestrahlung erfolgte. Eine Bewertung der unterschiedlichen Therapieformen wird im folgenden unter Verwendung von historischen Kontrollen vorgenommen.

Abb. 1:



Die Tabellen 9 bis 11 geben einen Überblick über die in den Jahren 1981-1983 durchgeführte Therapie.

Tab. 9: Stadium I - III, kein Resttumor
Primärtherapie (Überblick)

FIGO-Stadium	nur OP	OP/Rad	OP/Chem	OP/Chem/Rad
I A	8	6	-	-
I B	3	4	-	-
I C	-	2	-	-
II A	1	2	-	2
II B	1	9	-	1
II C	1	7	3	-
III	4	2	5	3
Summe	18	32	8	6

Acht der 14 chemotherapierten Patientinnen erhielten primär eine Dreierkombination mit CPL/ADB/CMP. Sechs Patientinnen erhielten eine AC-Therapie.

Tab. 10: Stadium II B/C - III, Resttumor kleiner 2 cm
a) Primärtherapie (Überblick)

FIGO-Stadium	nur OP	OP/Rad	OP/Chem	OP/Rad/Chem	OP/Chem/Rad
II B	-	-	1	1	-
II C	-	-	3	-	1
III	4	2	17	-	14
Summe	4	2	21	1	15

b) Durchgeführte Chemotherapie

	CPL/ADB/CMP	ADB/CMP	Sonstige	Summe
Med. Klinik III GH	1	-	-	1
Frauenklinik GH	24	1	5	30
Frauenklinik TU	5	-	1	6
Summe	30	1	6	37

Insgesamt erhielten 30 von 37 Patientinnen aus dieser Gruppe eine Chemotherapie in Form einer Kombinationstherapie mit Einschluß von Cisplatin.

Tab. 11: Stadium II B/C - III, Resttumor größer 2 cm
a) Primärtherapie (Überblick)

FIGO-Stadium	nur OP	OP/Rad	OP/Rad/Chem
II B	-	-	-
II C	-	-	-
III	7	15	8
Summe	7	15	8

b) Durchgeführte Chemotherapie

	CPL/ADB/CMP	ADB/CMP	Sonstige	Summe
Med. Klinik III GH	2	-	-	2
Frauenklinik GH	10	2	8	20
Frauenklinik TU	1	-	-	1
Summe	13	2	8	23

Durchführung der Strahlentherapie

Bei den 53 Patientinnen der Frauenklinik Großhadern, die in den Jahren 1981 bis 1983 mit Ganzabdomenbestrahlung behandelt wurden (überwiegend durch die Klinik für Radiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München, Klinikum Großhadern durchgeführt) kam die von Dembo und Bush angegebene Methode der "moving-strip"-Bestrahlung zum Einsatz (13). Bei primärer Ganzabdomenbestrahlung (nach radikaler Operation, keine postoperative Chemotherapie) erhalten die Patientinnen zunächst über ein ventrales und dorsales Beckengesamtfeld eine Herddosis von 22,5 Gy, anschließend beginnend am Zwerchfell eine Serie von streifenförmigen Bestrahlungen, durch die schließlich am Becken eine Herddosis von 45 Gy und im übrigen Abdomen 22,5 Gy erreicht werden. Bei der sekundären Ganzabdomenbestrahlung (nach Operation und Chemotherapie) ist das Vorgehen umgekehrt. Hier erfolgt zunächst die sukzessive streifenförmige Abdomenbestrahlung, gefolgt von der Dosisaufsättigung durch das dorsale und ventrale Beckengesamtfeld. In beiden Fällen wird auf eine Abdeckung der Leber verzichtet, um eine volle Strahlenexposition des Zwerchfelles zu erreichen. Die Nieren werden dorsal abgedeckt, so daß hier nur die halbe Strahlendosis erreicht wird.

Die Ganzabdomenbestrahlung in Form der sog. "open-field"-Technik kam nur bei wenigen Patientinnen der Frauenklinik Großhadern sowie der Frauenklinik der TU München zur Anwendung. Hierbei wird das gesamte Abdomen (von Zwerchfellkuppeln bis zu den foramina obturatoria) durch ein ventrales und dorsales Großfeld in mehreren aufeinanderfolgenden Sitzungen von maximal jeweils 1,5 Gy bis zu einer Gesamtdosis von ebenfalls 22,5 Gy bestrahlt. Die Beckenaufsättigung erfolgt in gleicher Weise wie bei der "moving-strip"-Technik, auch hier erfolgt eine dorsale Nierenabdeckung.

Nach den Erfahrungen von Dembo und Bush (13) weisen beide Methoden keine signifikanten Unterschiede bezüglich Wirksamkeit und Nebenwirkungen auf. Wegen der kürzeren Therapiedauer und des bei weitem geringeren technischen Aufwands wird in neuerer Zeit von den meisten Untersuchern die "open-field"-Technik eingesetzt.

VI. ERGEBNISSE

1. Vergleich der erreichten Therapieergebnisse

Die allgemeine bzw. tumorprogressionsfreie Überlebensrate der in den genannten drei Perioden behandelten Patientinnen (alle Patientinnen mit Stadium I bis Stadium IV) zeigen die Abbildungen 2 und 3.

Abb. 2: Allgemeine Überlebensrate aller Patientinnen (Stadien I-IV)

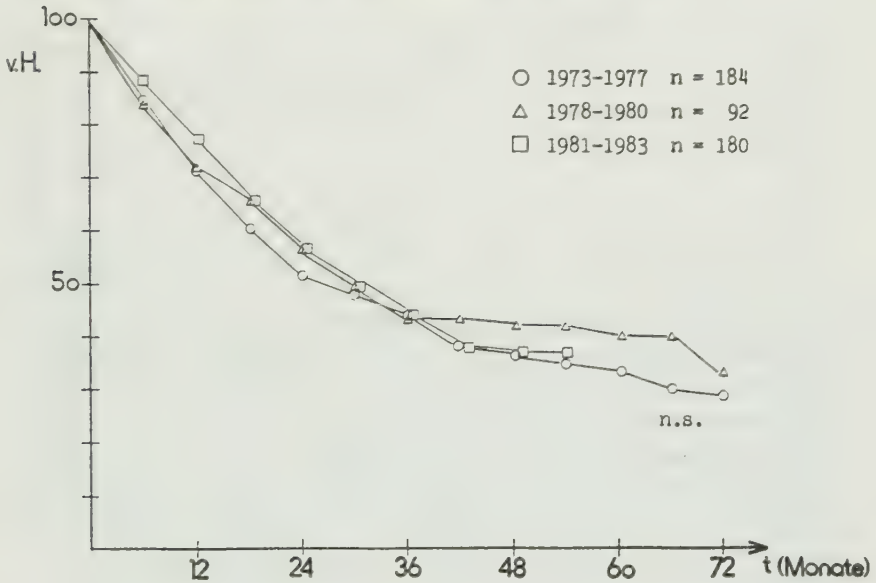
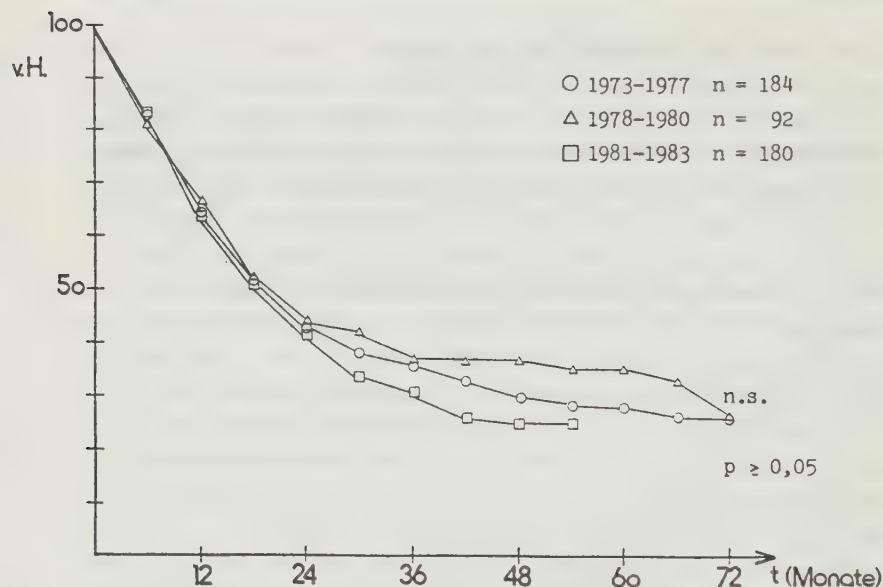


Abb. 3: Tumorprogressionsfreie Überlebensrate aller Patientinnen



Trotz erheblich unterschiedlicher Therapiekonzepte in den drei Perioden lassen insbesondere die 1981 bis 1983 behandelten Patientinnen keine Verbesserung der tumorprogressionsfreien Überlebensrate erkennen. Da eine solche Verbesserung jedoch durch ungleiche Verteilung prognostisch bedeutsamer Faktoren maskiert sein kann, wurde eine getrennte Analyse prognostisch ähnlicher Untergruppen der drei oben genannten Kollektive vorgenommen. Bezüglich der erreichten Therapieergebnisse wurden die radikal, ohne Hinterlassung von Resttumoren operierten Patientinnen (Stadien I-III) mit den palliativ operierten Patientinnen (Stadien I-III, Resttumor kleiner 2 cm) und den nur unter Zurücklassung von Tumorresten größer als 2 cm operablen Patientinnen (Stadien II B/C-III) verglichen.

Zur Überprüfung der Vergleichbarkeit der drei Untergruppen werden als zusätzliche prognostische Faktoren (47, 50, 54) Altersverteilung, Histologie und Differenzierungsgrad angegeben, wobei letzterer leider nicht in allen Fällen zur Verfügung stand.

1.1. Gruppe A (Stadium I bis III, kein Resttumor)

Tab. 12: Prognostische Faktoren der Patientinnen der Gruppe A

	Frauenklinik Großhadern 1973-1977		Kliniken d. Tumorzentrum 1978-1980		Kliniken d. Tumorzentrum 1981-1983	
Anzahl	73		38		64	
Altersmedian P ₁₀ - P ₉₀	57 42-70		60 40-75		55 43-74	
Histologie	abs.	v.H.	abs.	v.H.	abs.	v.H.
papillar serös	39	53,4	21	55,3	33	51,6
mucinös	14	19,2	6	15,8	4	6,3
endometroid	10	13,7	6	15,8	14	21,9
mesonephroid	2	2,7	2	5,3	3	4,7
undifferenziert	3	4,2	2	5,3	7	10,8
nicht klassifiz.	5	6,8	1	2,6	3	4,7
Differenz.-Grad	abs.	v.H.	abs.	v.H.	abs.	v.H.
G 1	17	23,3	14	36,8	20	31,3
G 2 und G 3	29	39,7	16	42,1	34	53,1
nicht bekannt	27	37,0	8	21,1	10	15,6

Abb. 4: Allgemeine Überlebensrate der Patientinnen der Gruppe A

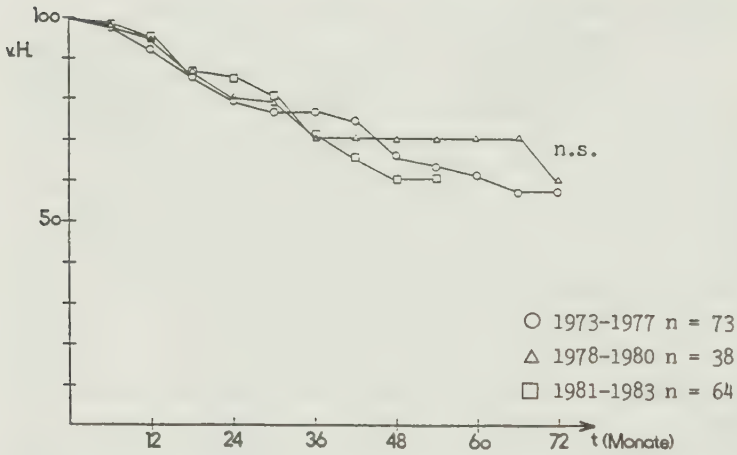
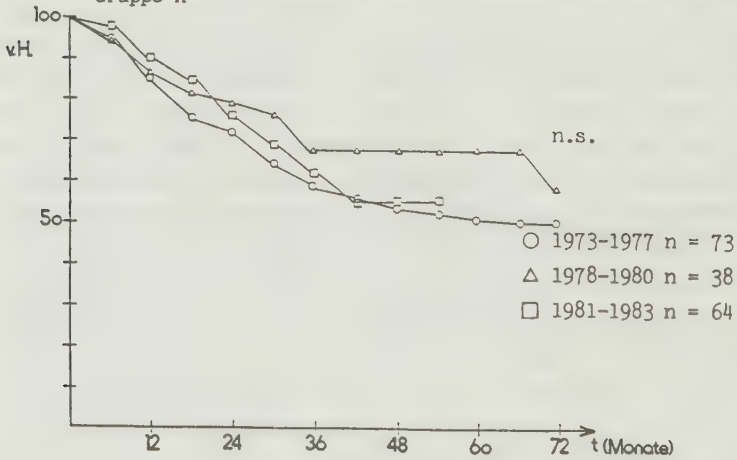


Abb. 5: Tumorprogressionsfreie Überlebensrate der Patientinnen der Gruppe A



Wie die Abbildungen 4 und 5 zur allgemeinen und tumorprogressionsfreien Überlebensrate zeigen, besteht lediglich während der ersten zwölf bis 18 Behandlungsmonate eine etwas bessere Überlebensrate der in den Jahren 1981 bis 1983 behandelten Patientinnen.

Im weiteren Verlauf wird jedoch erkennbar, daß trotz Einführung hochwirksamer Kombinationschemotherapien (auch unter Einschluß von Cisplatin) für das genannte Kollektiv die Zahl der Dauerheilungen nicht erhöht bzw. die tumorprogressionsfreie Überlebensrate nicht verbessert werden konnte.

1.2. Gruppe B (Stadien II B/C bis III, Resttumor kleiner 2 cm)

Tab. 13: Prognostische Faktoren der Patientinnen der Gruppe B

	Frauenklinik Großhadern 1973-1977		Kliniken d. Tumorzentrum 1978-1980		Kliniken d. Tumorzentrum 1981-1983	
Anzahl	42		24		43	
Altersmedian P ₁₀ - P ₉₀	59 44-69		63 44-76		56 42-70	
Histologie	abs.	v.H.	abs.	v.H.	abs.	v.H.
papillar serös	19	45,2	14	58,3	27	62,8
mucinös	5	11,9	1	4,2	-	-
endometroid	1	2,4	2	8,4	4	9,3
mesonephroid	-	-	-	-	-	-
undifferenziert	10	23,8	5	26,7	8	18,6
nicht klassifiz.	7	16,7	2	8,4	4	9,3
Differenz.-Grad	abs.	v.H.	abs.	v.H.	abs.	v.H.
G 1	5	11,9	4	16,7	3	7,0
G 2 und G 3	25	59,5	15	62,5	31	72,1
nicht bekannt	12	28,6	5	20,8	9	20,9

Auch diese Gruppen sind bezüglich der Altersverteilung und der anderen prognostischen Faktoren vergleichbar. Die Überlebensraten sind in den Abbildungen 6 und 7 dargestellt.

Abb. 6: Allgemeine Überlebensrate der Patientinnen der Gruppe A

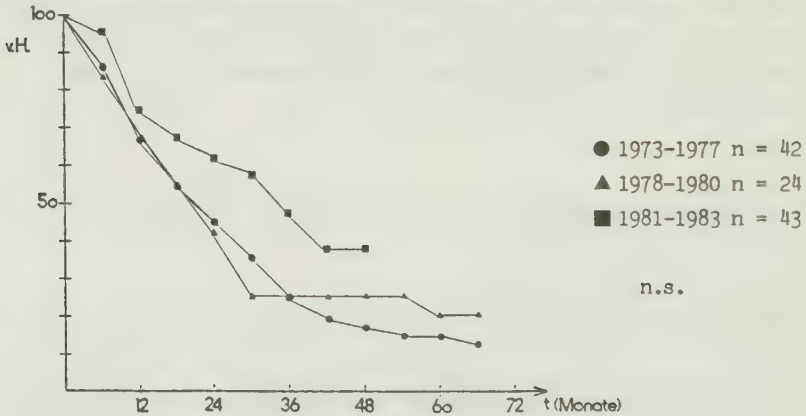
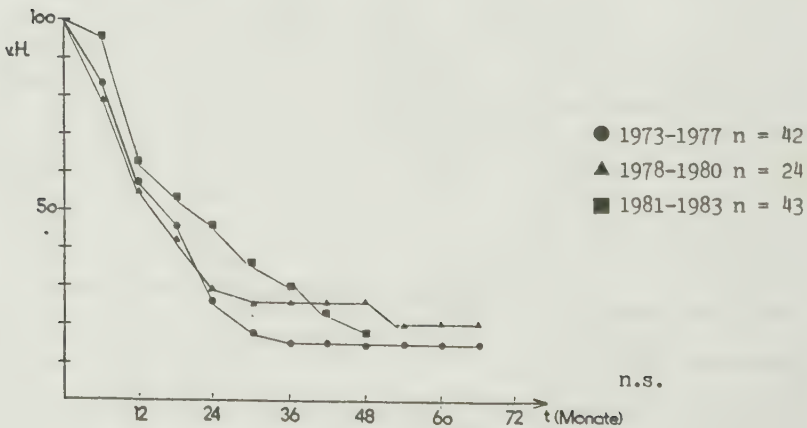


Abb. 7: Tumorprogressionsfreie Überlebensrate der Patientinnen der Gruppe B



Ähnlich wie bei den Patientinnen der Gruppe A besteht auch bei den 1981 bis 1983 behandelten Patientinnen der Gruppe B ein nur vorübergehend günstigerer Verlauf. Auch hier bleibt die Zahl der erreichten Dauerheilungen deutlich hinter den Erwartungen zurück und liegt im Bereich der Kollektive von 1973 bis 1977 und 1978 bis 1980.

1.3. Gruppe C (Stadien II B/C - III, Resttumor größer 2 cm)

Tab. 14: Prognostische Faktoren der Patientinnen der Gruppe C

	Frauenklinik Großhadern 1973-1977		Kliniken d. Tumorzentrums 1978-1980		Kliniken d. Tumorzentrums 1981-1983	
Anzahl	30		14		30	
Altersmedian P ₁₀ - P ₉₀	64 43-73		56 39-78		62 43-71	
Histologie	abs.	v.H.	abs.	v.H.	abs.	v.H.
papillar serös	12	40,0	10	71,4	13	43,3
mucinös	1	3,3	1	7,2	-	-
endometroid	-	-	-	-	3	10,0
mesonephroid	1	3,3	-	-	1	3,3
undifferenziert	11	36,7	2	14,3	5	16,7
nicht klassifiz.	5	16,7	1	7,2	8	26,7
Differenz.-Grad	abs.	v.H.	abs.	v.H.	abs.	v.H.
G 1	2	6,7	3	21,4	1	3,3
G 2 und G 3	22	73,3	10	71,4	24	86,0
nicht bekannt	6	20,0	1	7,2	5	16,7

Aufgrund der geringen Fallzahl der 1978 bis 1980 behandelten Patientinnen ist die Vergleichbarkeit mit den anderen beiden Kollektiven eingeschränkt. Wie bei den Gruppen A und B ist die Altersverteilung jedoch ähnlich.

Abb. 8: Allgemeine Überlebensrate der Patientinnen der Gruppe C

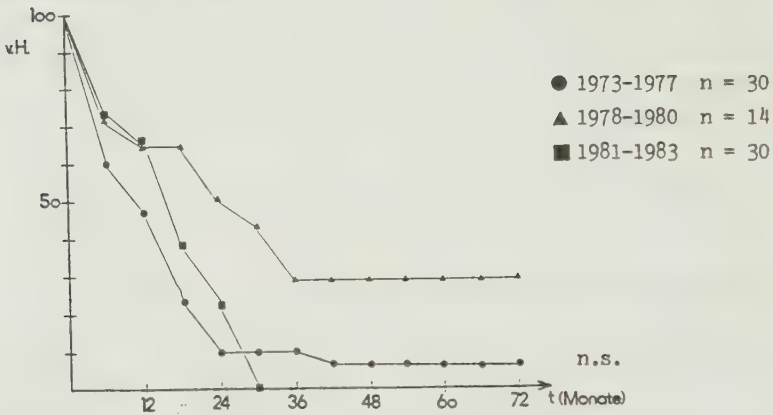
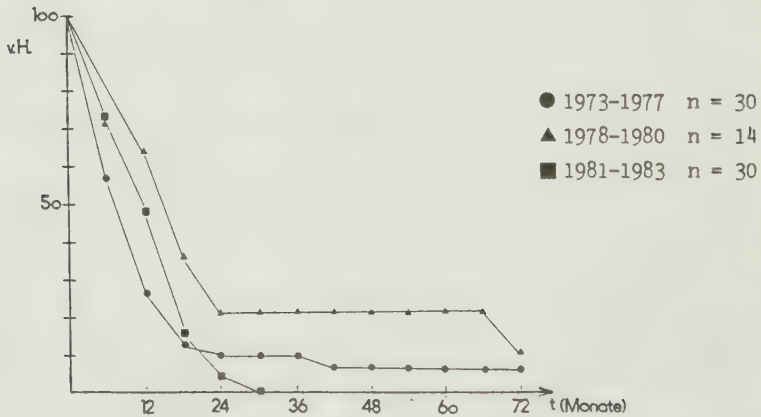


Abb. 9: Tumorprogressionsfreie Überlebensrate der Patientinnen der Gruppe C



n.s.

Erwartungsgemäß sind die Überlebensraten bei den Patientinnen mit bereits fortgeschrittener Tumorerkrankung und großen Tumorresten nach der Erstoperation weiterhin schlecht.

Die vermeintlich besseren Ergebnisse der 1978 bis 1980 behandelten Patientinnen sind aufgrund der geringen Fallzahl statistisch nicht signifikant. Auch hier zeichnen sich während der ersten zwölf bis 18 Behandlungsmonate für die 1981 bis 1983 behandelten Patientinnen bessere Ergebnisse ab, die jedoch im weiteren Verlauf nicht erhalten bleiben. Offensichtlich kam es bei letztgenanntem Kollektiv anfangs zu einer höheren Zahl von Remissionen, die jedoch nicht in Dauerheilungen übergeführt werden konnten.

Abb. 10: Allgemeine Überlebensrate der Patientinnen mit Zusatztherapie, Stadium I A2, I B2 und II A2, II B, II C und III, radikal operiert

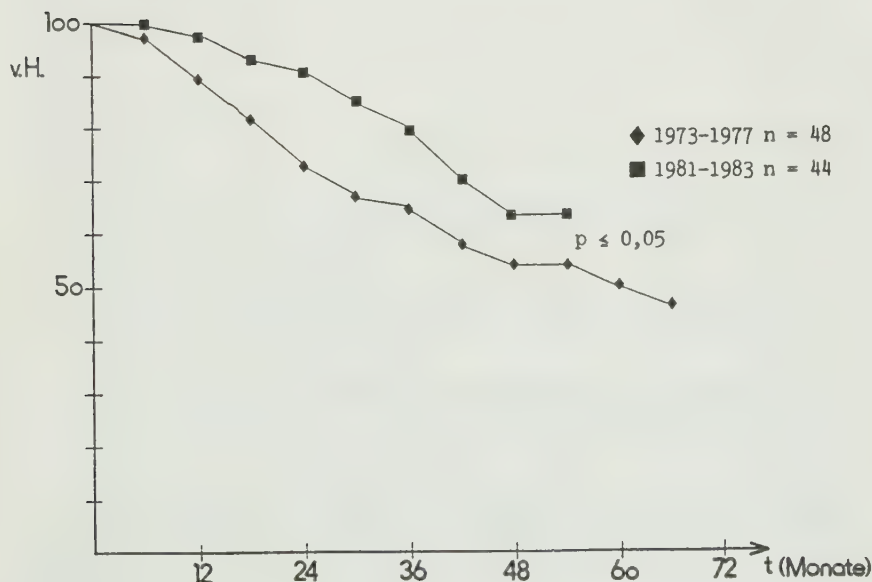
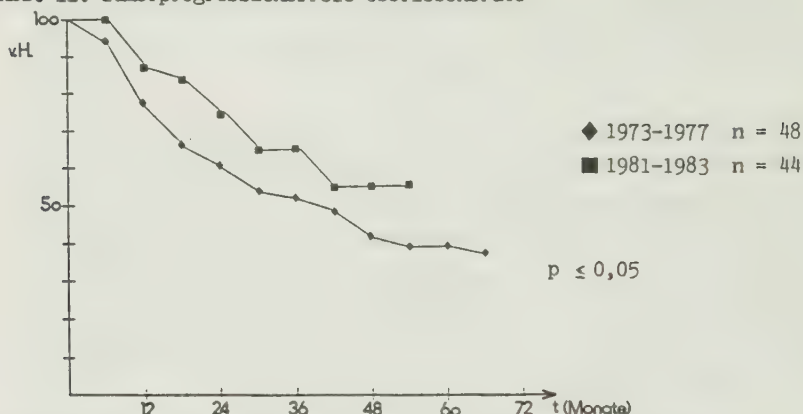


Abb. 11: Tumorprogressionsfreie Überlebensrate



Beim Vergleich der allgemeinen und der tumorprogressionsfreien Überlebensrate der Patientinnen mit erhöhtem Risiko einer bereits erfolgten intraabdominalen Tumorausbreitung (Stadium I A2, I B2, IC, II A2, II B, II C und III) der Jahre 1973 bis 1977 und 1981 bis 1983 deutet sich eine statistisch signifikante Verbesserung der Therapieergebnisse für letzteres Kollektiv an.

2. Erfahrungen mit der Ganzabdomenbestrahlung

In den Jahren 1981 bis 1983 wurden 53 Patientinnen einer Ganzabdomenbestrahlung zugeführt. 29 dieser 53 Patientinnen erhielten die Strahlentherapie nach primär radikaler Operation, wobei es sich in 23 Fällen um eine sogenannte "primäre Ganzabdomenbestrahlung", in sechs Fällen um eine sekundäre (Operation, Kombinationschemotherapie, danach Strahlentherapie) Ganzabdomenbestrahlung handelte. Bei 24 Patientinnen waren postoperativ Tumorreste kleiner 2 cm in 16 Fällen sowie Tumorreste größer 2 cm in acht Fällen verblieben. Bei zwei dieser 24 Patientinnen wurde eine "primäre Ganzabdomenbestrahlung" durchgeführt, 22 Patientinnen erhielten zunächst eine Kombinationschemotherapie und anschließend die Strahlentherapie.

Tab. 15: Radikalität der Erstoperation und Therapieerfolge der ganz-abdomenbestrahlten Patientinnen

	OP + Rad (primär)	OP/Chem/Rad (sek.)
I - III primär radikale OP	23	6
II B/C - III kleiner 2 cm	2	14
II B/C - III größer 2 cm	-	8
Summe	25	28

Tab. 16: Nebenwirkungen und Komplikationen der primär postoperativ bestrahlten Patientinnen (n = 25)

	absolut	v.H.
Übelkeit, Brechreiz, Diarrhoe	18	72,0
Hb-Abfall < 10 g/dl	-	-
Hb-Abfall 10 - 12 g/dl	9	36,0
Leukopenie ≤ 2000	3	12,0
Leukopenie > 2000	13	52,0
Thrombopenie ≤ 50.000	1	4,0
Thrombopenie 50.000 - 100.000	11	44,0
Spätfolgen mit Tumorprogression	2	8,0
Spätfolgen ohne Tumorprogression	-	-

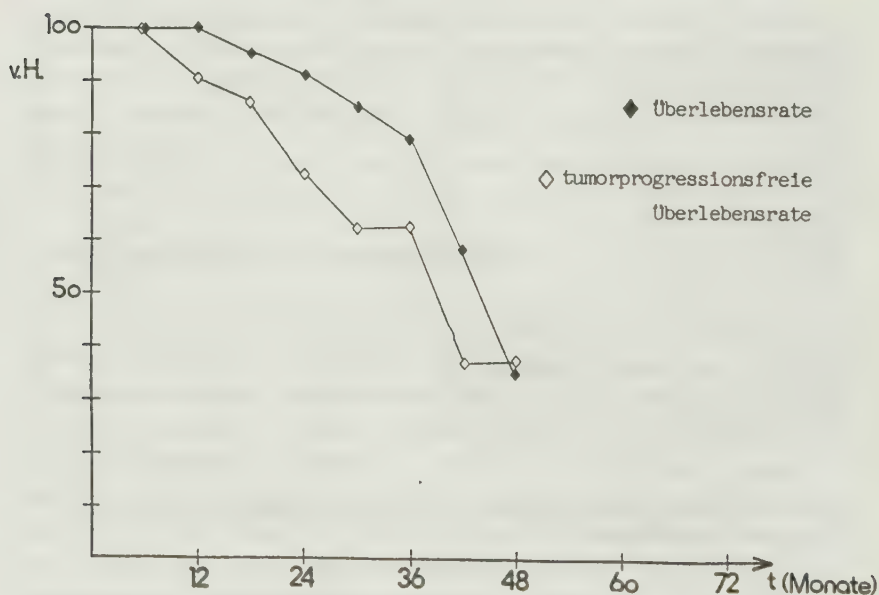
Tab. 17: Prognostische Faktoren der primär postoperativ bestrahlten Patientinnen

	absolut	v.H.
Unterbrechung der Bestrahlung	4	16
Volle Strahlendosis appliziert	25	100

Der Verlauf bei diesen Patientinnen ist in Abb. 11 dargestellt. 10 Patientinnen sind bisher ohne Progression geblieben, drei wurden aus dem "follow up" verloren, sechs Patientinnen erlitten eine Tumorprogression, wobei bei ausreichend gutem Allgemeinzustand Treosulfan als palliative Therapie zum Einsatz kam.

Im Verlauf und nach der Bestrahlung aufgetretene gravierende Beschwerden in Form von Ileuserscheinungen waren in jedem Fall mit einer Tumorprogression verbunden. Rein strahlenbedingte Spätfolgen ohne Tumorprogression wurden bei diesen Patientinnen nicht beobachtet.

Abb. 11: Überlebens- und tumorprogressionsfreie Überlebensrate bei primärer Ganzabdomenbestrahlung (n = 23)



2.2. Ganzabdomenbestrahlung nach vorausgegangener Chemotherapie

28 Patientinnen erhielten eine Ganzabdomenbestrahlung nach durch Operation und Chemotherapie erreichter Remission. Für die Indikationsstellung zur zusätzlichen Ganzabdomenbestrahlung galten folgende Kriterien: Oberbauch makroskopisch tumorfrei, Tumorreste im Unterbauch nicht größer als 0,5 bis 1,0 cm (z.B. karzinomverdächtige Verwachsungen auf der Beckenwand, am Sigma o.ä.).

Waren bei der ersten Operation nicht resezierbare, karzinomatöse Auflagerungen am Zwerchfell, auf der Darmserosa oder am Peritoneum der Bauchwand vorhanden gewesen, so wurde gefordert, daß diese bei der Zweitoperation entweder nicht mehr nachweisbar oder allenfalls als narbig imponierende Residuen nicht größer als 2 bis 3 mm sein sollten. Bei histologischem Tumornachweis in solchen Resten oder im bei der Operation entfernten Netzfettgewebe wurden vor der Bestrahlung nochmals zwei Zyklen Chemotherapie gegeben. Bei sechs Patientinnen war eine primär radikale Operation möglich, 14 Patientinnen erhielten die Ganzabdomenbestrahlung nach zunächst palliativer Operation, wobei nach der "second-look"-Operation zehn Patientinnen makroskopisch tumorfrei waren, bei vier Patientinnen mußten Tumorreste kleiner 2 cm verbleiben. Bei acht Patientinnen waren nach der Erstoperation Tumorreste größer als 2 cm verblieben, sieben davon waren nach der "second-look"-Operation makroskopisch tumorfrei, bei einer Patientin mußten ebenfalls Tumorreste kleiner 2 cm verbleiben.

In sechs Fällen mußte die Bestrahlung wegen vorübergehender Leuko- und Thrombopenie unterbrochen werden. In zwei Fällen wurde nur die Abdomenbestrahlung durchgeführt, die Aufsättigung des Beckens unterblieb, da die Patientinnen eine Fortführung der Strahlentherapie ablehnten. In einem Fall war die Gabe von zwei Erykonzentraten aufgrund einer Anämie von 9,1 g/dl in Verbindung mit deutlichen subjektiven Beschwerden wie Schwindel und Dyspnoe notwendig. Die Tabelle 18 gibt die Häufigkeit und Schwere der beobachteten Nebenwirkungen an.

Tab. 18: Nebenwirkungen und Komplikationen der Ganzabdomenbestrahlung nach vorausgegangener Chemotherapie (Patientinnen: n = 28)

	absolut	v.H.
Übelkeit, Brechreiz, Diarrhoe	26	92,9
Hb-Abfall < 10 g/dl	4	14,3
Hb-Abfall 10 - 12 g/dl	18	64,3
Leukopenie ≤ 2000	7	25,0
Leukopenie > 2000	17	66,7
Thrombopenie < 50.000	8	28,6
Thrombopenie 50.000 - 100.000	14	50,0
Spätfolgen mit Tumorprogression	2	7,2
Spätfolgen ohne Tumorprogression	4	14,4

Ein Vergleich der Tabellen 16 und 18 zeigt deutlich, daß gastrointestinale Nebenwirkungen sowie erhebliche Anämien, Leuko- und Thrombopenien bei den Patientinnen mit vorausgegangener Chemotherapie ungleich häufiger sind. In allen Fällen befanden sich jedoch die genannten Parameter zum Ende der Strahlentherapie im unteren Normbereich, auch waren Unterbrechungen, bedingt durch Blutbilddepressionen, in beiden Gruppen nahezu gleich häufig.

Aufgrund der geringen Fallzahlen wird auf eine grafische Darstellung der allgemeinen und tumorprogressionsfreien Überlebensrate der Patientinnen mit "sekundärer" Ganzabdomenbestrahlung verzichtet.

Fünf der sechs Patientinnen, die nach primär radikaler Operation und Chemotherapie eine Ganzabdomenbestrahlung erhielten, sind bisher ohne Tumorprogression. Von den 14 zunächst palliativ operierten und anschließend chemotherapierten Patientinnen, die zusätzlich eine Ganzabdomenbestrahlung erhielten, sind bisher zwei verstorben, sieben Patientinnen zeigten bisher eine Tumorprogression. Sechs der acht Patientinnen mit Tumorresten größer als 2 cm bei der Erstoperation erlitten trotz makroskopischer Tumorfreiheit nach Chemotherapie und Zweitoperation bereits nach zwölf Monaten eine erneute Tumorprogression. Nach 24 Monaten waren alle acht Patientinnen verstorben.

2.3. Nebenwirkungen und Spätkomplikationen der Ganzabdomenbestrahlung nach Operation und Chemotherapie

Wie aus Tabelle 18 ersichtlich, war auch nach vorausgehender Chemotherapie als Konsolidierungsmaßnahme nach primär radikaler oder weitgehend tumorreduktiver Operation die Durchführung der Strahlentherapie unproblematisch, auch hier kam es zu keiner Gefährdung der Patientinnen aufgrund verringerter Leuko- oder Thrombozytenzahlen.

Bei einer Patientin war wegen parametraner Infiltration und einem in der Scheide nachgewiesenen Tumorknoten nur eine supravaginale Uterusamputation durchgeführt worden. Bei ihr wurde zusätzlich zur Ganzabdomenbestrahlung eine vaginale und intrazervikale "after-loading"-Kontaktbestrahlung durchgeführt. Sie entwickelte sechs Monate nach abgeschlossener Bestrahlung ein durch die Strahlentherapie bedingtes Ulcus am Sigma mit Stenose und Ileus. Bei der Operation war das Abdomen tumorfrei. Im weiteren Verlauf kam es zum Auftreten einer Rektumscheidenfistel. Diese Komplikation ist somit nicht auf die Oberbauchbestrahlung, sondern auf das Überschreiten der kritischen Dosis im Becken durch die zusätzliche Kontakttherapie zurückzuführen.

Eine Patientin entwickelte gegen Ende der Abdominalbestrahlung Aszites, ohne daß jedoch Tumorzellen nachgewiesen werden konnten. Sie erhielt eine Treosulfantherapie für sechs Monate, unter der die Aszitesbildung verschwand. Später wurde die Bestrahlung durch Applikation von 30 Gy im Becken komplettiert. Sechs Monate nach dieser Bestrahlung kam es zu Ileuserscheinungen aufgrund einer Sigmastenose, welche eine operative Intervention erforderte. Wegen Nahtinsuffizienz und Bauchdeckenfistel mußte nochmals operativ interveniert werden (ohne Nachweis einer Tumorprogredienz). Hier war die Komplikation ebenfalls im Beckenbereich aufgetreten.

Eine Patientin entwickelte eine durch die Dünndarmbestrahlung bedingte Komplikation. Bereits bei der ersten Operation waren ausgeprägte Verwachsungen im Oberbauch bei vorausgegangener Cholezystektomie vorhanden gewesen. Bei ihr mußte neun Monate nach der Bestrahlung eine ausgedehnte Dünndarmresektion vorgenommen werden. Sie war zu diesem Zeitpunkt ohne Tumornachweis, entwickelte später jedoch eine intraabdominale Tumorprogression.

Bei einer der primär inoperablen Patientinnen wurde bei der Zweitoperation wegen Tumordinfiltration der Darmwand eine Hemikolektomie links durchgeführt. Sie erhielt noch insgesamt acht Zyklen Chemotherapie, ebenfalls eine Ganzabdomenbestrahlung und entwickelte in der Folgezeit nicht beherrschbare Darmblutungen, wobei nicht geklärt werden konnte, ob die Bestrahlung oder eine Tumorprogression die auslösende Ursache war. Alle anderen Fälle von Schädigung des Darmes nach Ganzabdomenbestrahlung waren stets mit Tumorprogression verbunden oder im Rahmen einer Rezidivtherapie aufgetreten:

So wurde eine Patientin mit primär ausgedehnter Peritonealkarzinose und nachgewiesener Tumorprogression bei der "second-look"-Operation zunächst weitestgehend tumorreduktiv operiert (kleinknotige Tumorherde von maximal 1 cm Durchmesser mußten verbleiben) und nach weiteren zwei Zyklen einer Chemotherapie einer Ganzabdomenbestrahlung zugeführt. We-

nige Monate nach Abschluß der Strahlentherapie wurde aufgrund rezidivierender Subileus-/Ileuszustände eine erneute operative Intervention mit Resektion eines stenosierenden Dünndarmkonglomerates sowie mehrerer kleiner Rezidivtumoren notwendig. Obwohl derzeit ohne Tumornachweis, ist hier ein sehr unbefriedigender Verlauf gegeben, da der Behandlungserfolg durch eine erhebliche Einschränkung des Allgemein- und Ernährungszustandes wegen rezidivierender Dünndarmfisteln und eines Kurzdarmsyndromes belastet ist.

Bei einer weiteren wegen Tumordinfiltration des Sigmas und der Mesenterialwurzel primär nur palliativ unter Anlage eines Anus prater zu operierenden Patientin konnte im Rahmen der "Second-look"-Operation jeglicher makroskopischer Tumorrest entfernt und der Anus praeter zurückverlagert werden. Drei Monate nach Beendigung der anschließenden Ganzabdomenbestrahlung kam es jedoch zu einer erneuten Tumorprogression in Form einer Peritonealkarzinose sowie zu einem chronischen Ileusleiden. Hier ist wohl ein Zusammenwirken einer radiogenen Darmschädigung mit der diffusen Tumorprogression als Ursache des längeren chronischen Ileusleidens der Patientin anzunehmen.

Demnach bleiben unter strenger Beachtung der Grenzdosis (25 Gy im Oberbauch, 45 bis 50 Gy im Unterbauch) und Verzicht auf die Bestrahlung bei mehreren ausgedehnten Oberbaucheingriffen in der Anamnese die akuten Komplikationen und Spätfolgen in einem tolerablen Rahmen.

V. DISKUSSION

Bei Ovarialkarzinomen ist die intraperitoneale Aussaat von Tumorzellen der wohl wichtigste, den weiteren Verlauf der Erkrankung bestimmende Faktor (29, 29). Unter den Formen der Rezidivierung und Metastasierung nach primär lokal durch Operation und Bestrahlung des kleinen Beckens behandelten Fällen der Stadien I bis II steht die Peritonealkarzinose bei weitem im Vordergrund. Nur in Ausnahmefällen werden Fernmetastasen oder retroperitoneale lymphogene Metastasen ohne gleichzeitige intra-peritoneale Tumorprogression beobachtet. Folgerichtig ist daher das Ovarialkarzinom als ein das gesamte Abdomen betreffendes intraabdominales Karzinom bezeichnet worden (45). Offensichtlich kommt es zum Anwachsen von Tumorzellen auf der Peritonealoberfläche der Bauchwand und der intraabdominalen Organe. Infiltrationen der Tumorkapsel oder deren Ruptur sowie die Infiltration umgebender Organe, bei der nur selten ohne Provokation einer Verschleppung von Tumorgewebe operiert werden kann, erhöhen die Gefahr einer weiteren Tumorausbreitung. Bei teilweise oder ganz undifferenzierten Karzinomen ist diese Gefahr wahrscheinlich größer als bei gut differenzierten Karzinomen. Prädisloktionsstellen einer solchen Tumorausbreitung sind in erster Linie das Netzfettgewebe sowie der Douglas'sche Raum als tiefster Punkt des Abdomens und die Excavatio vesicouterina. Sogenannte Implantationsmetastasen auf der Oberfläche der Ovarien sind demnach nichts anderes als sichtbare Manifestationen einer erfolgten intraabdominalen Aussaat. Weitere bevorzugte Orte für Ansiedlungen sind das Peritoneum oberhalb des Ligamentum infundibulopelvicum, die paracolischen Rinnen, die Leberoberfläche und das Zwerchfell (45). Der Lymphabfluß bzw. der Abfluß von als Transsudat gebildeter Peritonealflüssigkeit erfolgt über Lymphbahnen des Zwerchfells.

Mikrothromben oder Tumormetastasen in diesem Bereich scheinen im wesentlichen die Ursache des malignen Aszites zu sein. Somit muß Aszites in der Regel als Ausdruck einer bereits erfolgten intraperitonealen und/oder diaphragmalen Mikrometastasierung aufgefaßt werden. Daher ist

für die postoperative Zusatztherapie zu fordern, daß das gesamte Abdomen durch das zur Anwendung kommende Therapiekonzept erfaßt wird. Nur bei nachweislich auf das Becken beschränkten verbliebenen Resttumoren kann eine positive Beeinflussung der Überlebensrate durch eine alleinige Unterbauchbestrahlung als gesichert gelten (10, 11), intraabdominale Tumorzellverschleppung und Mikrometastasen außerhalb des kleinen Beckens werden jedoch nicht erfaßt und müssen zwangsläufig zu einer Tumorprogression führen. Kolstadt konnte zeigen, daß durch eine zusätzliche postoperative Mitbehandlung des Oberbauches durch intraabdominale Radiogoldapplikation bei Stadium II B, Tumorrupturn oder Aszites die Prognose verbessert wird. Die von Dembo und Bush vorgelegten Ergebnisse einer Studie, welche eine alleinige Beckenbestrahlung oder Beckenbestrahlung und Chemotherapie mit einer Ganzabdomenbestrahlung vergleicht, zeigen eine eindeutige Überlegenheit der Ganzabdomenbestrahlung.

Der Vergleich der 1978 bis 1980 und 1981 bis 1983 behandelten Patientinnen mit den 1973 bis 1977 behandelten Patientinnen bestätigt das Konzept der Mitbehandlung des Oberbauches, wobei sich die Verbesserung der Therapieergebnisse insbesondere bei den Patientinnen mit erhöhtem Risiko einer bereits erfolgten intraabdominalen Tumorausbreitung (Stadium I A2, I B2, I C, II A 2, II B, II C und III) andeutet (siehe Abbildung 10).

Während 1973 bis 1977 bei alleiniger Beckenbestrahlung und nur gelegentlich eingesetzter Chemotherapie bei diesen Fällen die tumorfreie 3-Jahres-Überlebensrate 53 %, die 3-Jahres-Überlebensrate 64 % und die 5-Jahres-Überlebensrate 50 % betrug, ist die bei den 1981 bis 1983 behandelten Patientinnen erreichte tumorprogressionsfreie 3-Jahres-Überlebensrate 65 %, die 3-Jahres-Überlebensrate 79 %.

Welche Rolle hierbei der aggressiveren Chemotherapie, welche der Ganzabdomenbestrahlung zukommt, läßt sich aus dem ausgewerteten Krankengut nicht differenzieren. Eine Gegenüberstellung nur beckenbestrahlter,

nur chemotherapierter und nur ganzabdomenbestrahlter Patientinnen ist nicht möglich, da es sich um eine reine Fallbeobachtungsstudie ohne Randomisation in verschiedene Therapiearme handelt. Es ist jedoch bemerkenswert, daß bei den 28 mit Ganzabdomenbestrahlung oder kombiniert mit Chemotherapie und Ganzabdomenbestrahlung behandelten Patientinnen trotz ungünstiger Stadienverteilung (sieben Patientinnen Stadium I mit Tumorrupatur oder Aszites, 16 Patientinnen Stadium II B/C oder II A mit Tumorrupatur und sechs Patientinnen Stadium III) eine tumorfreie 3-Jahres-Überlebensrate von 70 % erreicht wurde. Diese Ergebnisse bestätigen somit die von Dembo und Busch sowie anderen (25, 27, 38) vorgelegten Resultate. Auch war bei allen primär radikal operierten Patientinnen die Ganzabdomenbestrahlung gut durchführbar. Abgesehen von passageren gastrointestinalen Nebenwirkungen kam es bei keiner der Patientinnen zu rein strahlenbedingten Spätfolgen. Ernstere Komplikationen von seiten der Oberbauchorgane (z.B. Ileus) waren stets mit einer Tumorprogression verbunden. In allen Fällen konnte die volle Strahlendosis appliziert werden. Die Ganzabdomenbestrahlung muß versagen, wenn zurückbleibender Resttumor, ob bekannt oder bei der Operation nicht erkannt, außerhalb des Bestrahlungsvolumens und/oder in der für die Tumorgröße erforderlichen Dosis liegt. Diese Grenze dürfte, in Abhängigkeit von der applizierbaren Dosis, im kleinen Becken bei ca. 1 cm, im Oberbauch jedoch bei ca. 1 bis 3 mm Durchmesser liegen (45). Bei Resttumoren oder rasch wachsenden Tumoren, die in der für die Bestrahlung erforderlichen Zeit den oben genannten Größenbereich überschreiten können, muß die alleinige Bestrahlung versagen. In diesen Fällen ist daher die Durchführung einer Chemotherapie indiziert, wobei nach dem derzeitigen Kenntnisstand Kombinationschemotherapien unter Ein-schluß von Cisplatin am ehesten erfolgversprechend sind (35, 37).

Der Vergleich der in den verschiedenen Jahresperioden bei den palliativ operierten Patientinnen mit Resttumor kleiner 2 cm erreichten Ergebnisse zeigt zunächst eine Verbesserung der allgemeinen 3-Jahres-Überlebensrate und der medianen Überlebensrate in Zusammenhang mit der Einführung der Kombinationschemotherapie mit Adriamycin/Cyclophospha-

mid (1978) und der Cisplatinkombinationen (1981). Im weiteren Verlauf läßt sich jedoch bei der tumorprogressionsfreien Überlebensrate keine statistisch signifikante Verbesserung der 1978 bis 1980 und der 1981 bis 1983 behandelten Patientinnen erkennen. So beträgt für die 1973 bis 1977 behandelten Patientinnen die tumorprogressionsfreie 5-Jahres-Überlebensrate 16 %, für die 1978 bis 1980 behandelten Patientinnen 20 % und die tumorprogressionsfreie 4-Jahres-Überlebensrate der 1981 bis 1983 behandelten Patientinnen 19 %. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen zahlreicher anderer Autoren (19, 26, 27, 35, 37), wonach bei zunächst palliativ operierten Patientinnen die Chemo- und auch die Radiotherapie zu einer großen Zahl objektiver Remissionen führt, erhöhte Dauerheilungsraten jedoch bisher nicht zu beobachten sind.

Die Frage, ob nach radikaler Operation durch alleinige postoperative Chemotherapie der Ganzabdomenbestrahlung vergleichbare Resultate erreicht werden können, ist derzeit nicht geklärt. Viele in dieser Richtung geäußerte Erwartungen haben sich zumindest bei undifferenzierten Karzinomen und bei Fällen mit Resttumor nicht erfüllt. Eng damit verbunden ist die Frage, ob überhaupt eine Dauerheilung durch Chemotherapie möglich ist und mit wie vielen Zyklen oder welcher Dauer dieses Ziel erreicht wird. Während die Wirkung der Zytostatikatherapie im wesentlichen auf proliferierende Zellen beschränkt ist, führt die Strahlentherapie in ausreichend hoher Dosis zum Absterben aller betroffenen Zellen.

In den Jahren 1981 bis 1983 wurde daher in geeignet erscheinenden Fällen die Ganzabdomenbestrahlung als Konsolidierungsmaßnahme nach durch Chemotherapie und gegebenenfalls Zweitoperation erreichter Vollremission eingesetzt.

Die durch kombinierte Therapie bei den radikal oder weitgehend tumorreduktiv operierten Patientinnen erreichten Ergebnisse sind als sehr ermutigend zu bezeichnen: Fünf der sechs Patientinnen, die nach primär radikaler Operation und Chemotherapie eine Bestrahlung erhielten, sind

bisher ohne Tumorprogression. Von den 14 zunächst palliativ operierten und anschließend chemotherapierten Patientinnen, die zusätzlich eine Ganzabdomenbestrahlung erhielten, sind bisher zwei verstorben, bei sieben Patientinnen ist eine Progression eingetreten. Da die vorliegende Studie keinen Vergleich von Fällen mit und ohne zusätzlicher Strahlentherapie möglich macht, ist deren Erfolg am untersuchten Krankengut nicht beweisbar. Jedoch berichtet auch Nevin über ähnlich gute Erfahrungen bei Kombination einer intravenösen Melphalantherapie gefolgt von einer Ganzabdomenbestrahlung. Negative Erfahrungen mit höheren Komplikationsraten und schlechteren Therapieergebnissen anderer Autoren (26, 42) beziehen sich überwiegend auf Fälle mit Tumorprogression unter Chemotherapie und Patientinnen, bei denen auch nach der Zweitoperation Resttumor verblieben ist. Wie bereits erläutert, wurde im ausgewerteten Krankengut die Ganzabdomenbestrahlung auch nach vorausgegangener Chemotherapie und eventuell "second-look"-Operation ausreichend gut toleriert. Bei zwei Patientinnen wurde eine strahlenbedingte Komplikation im Oberbauch (Dünndarmileus) beobachtet. In einem Fall war bei Resttumor von bis zu 1 cm Größe bestrahlt worden, im anderen Fall war die "second-look"-Operation die insgesamt fünfte Laparotomie. Weitere zwei Patientinnen erlitten Schädigungen des Darmes im Bereich des kleinen Beckens, wobei im einen Fall die kritische Dosis durch zusätzliche intracavitäre Kontakttherapie überschritten wurde. Diese Rate schwerer Darmkomplikationen (vier von 28 entsprechen 14 %) kann als akzeptabel gelten.

Enttäuschend sind die Ergebnisse allerdings bei aufgrund einer ausgedehnten Peritonealkarzinose primär inoperablen Patientinnen. Trotz höherer Remissionsraten und einer Verlängerung der tumorprogressionsfreien Zeit nach Einsatz von cisplatinhaltigen Kombinationstherapien und trotz erfolgreicher radikaler Zweitoperation in sieben von acht Fällen kam es in allen Fällen später zur Tumorprogression; in keinem Fall wurde die erhoffte Dauerheilung erreicht. Alle Patientinnen waren innerhalb von 24 Monaten verstorben.

Hier verläuft die nach Absetzen der Chemotherapie einsetzende Tumorprogression offensichtlich schneller, als die Wirkung der Strahlentherapie einsetzen kann. Gegenüber den 1973 bis 1977 und den 1978 bis 1980 behandelten Patientinnen wurde für diese primär inoperablen Fälle somit keine Verbesserung der Prognose erreicht. Der Nachteil der "moving-strip"-Technik liegt in dem erforderlichen langen Zeitraum der Bestrahlung und der methodisch bedingten zeitlichen Verteilung des erfaßten Volumens. Ob die das gesamte Abdomen gleichzeitig erfassende Großfeldmethode bessere Resultate erbringen kann, muß abgewartet werden. Im Falle einer Ganzabdomenbestrahlung ohne vorausgegangene Chemotherapie sind nach Dembo (13) die "moving-strip"- bzw. die "open-field"-Technik gleich effektiv. Aus Gründen des geringeren technischen Aufwands und der erheblich kürzeren Bestrahlungsdauer (sechs bis sieben Wochen gegenüber elf bis 13 Wochen bei "moving strip") sei jedoch die "open-field"-Technik zu bevorzugen.

Als weitere Therapiemöglichkeit könnte eine ein- bis zweimalige intraperitoneale Applikation von Radionukleiden in der Lage sein, rechtzeitig die noch kleinen Resttumorherde zu erfassen. Voraussetzung hierfür ist jedoch eine freie Verteilung im Abdomen, welche vor Applikation durch Peritoneographie kontrolliert werden muß, da z.B. verwachsungsbedingte Ansammlungen in abgekapselten Bereichen zu gefährlichen Dosisspitzen führen (27). Die Entscheidung, welchem dieser strahlentherapeutischen Behandlungskonzepte der Vorzug zu geben ist, können nur Langzeit-Fallbeobachtungen von Kliniken und Institutionen mit genügend hoher Fallzahl in den nächsten Jahren klären helfen.

Von derzeit diskutierten Therapiekonzepten des epithelialen Ovarialkarzinoms ist nach den hier ausgewerteten Erfahrungen das Anstreben einer kurativen Strahlentherapie erfolgversprechend, wenn bereits primär radikal oder weitgehend tumorreduktiv operiert werden konnte: Durchführung einer "primären" Strahlentherapie bei ausreichend radikaler Operation, bei undifferenzierten Karzinomen eventuell Chemotherapie und Bestrahlung, bzw. Tumorreduktion durch Operation und Chemotherapie bis unter den Schwellenwert der strahlentherapeutischen Möglichkeiten, gefolgt von einer "sekundären" Strahlentherapie.

Mit diesem Therapiekonzept wird für eine maximal hohe Anzahl von Patientinnen eine kurative Chance angestrebt. Die Phase der intensiven Therapie ist für die potentiell heilbaren Patientinnen nach einem Jahr beendet. Wird das Therapieziel einer vollständigen Vernichtung aller Tumorzellen nicht erreicht, so ist meist aufgrund der erschöpften Reserven des Organismus auch eine palliative Chemotherapie nicht mehr möglich. Derzeit existieren keine gesicherten Daten darüber, ob durch den maximalen Einsatz aller Therapiemöglichkeiten tatsächlich eine größere Zahl von Patientinnen auf Dauer geheilt werden. Dennoch erscheint es aufgrund der hier vorgelegten Auswertungen und des derzeitigen Kenntnisstandes gerechtfertigt, oben genanntes Therapiekonzept zu verfolgen (27). Alle Versuche, bei Rezidiven oder Tumorprogression noch eine Dauerheilung zu erreichen, haben bisher enttäuscht. Nur eine ausreichend intensiv und konsequent durchgeführte primäre Therapie hat Aussicht auf eine Verbesserung der Langzeitergebnisse. Galt früher die Regel, nur bei nachgewiesener fortgeschrittener Tumorausdehnung, manifester Metastasierung bzw. Resttumor zusätzliche Therapien einzusetzen, so sollte heute stärker die adjuvante Therapiestrategie beachtet werden. Angesichts der schlechten Prognose der Patientinnen mit Ovarialkarzinom muß nicht der zusätzliche (eventuell nicht erforderliche) Einsatz der Ganzabdomenbestrahlung und/oder der intensiven Kombinationschemotherapie, sondern das Unterlassen dieser eine kurative Chance bietenden Therapie verantwortet werden.

Zusammenfassend kann festgestellt werden:

Auch die sekundäre Ganzabdomenbestrahlung ist ohne wesentliche Erhöhung der Toxizität durchführbar. Die zum Teil von anderen Autoren (26, 42) berichteten Komplikationen von seiten des Dünndarms wurden am hier ausgewerteten Krankengut eher selten beobachtet. Allerdings darf die Dosis nicht überschritten und muß bei der Auswahl der Fälle eine strenge Indikationsstellung gefordert werden: Zu diskutieren ist die Ganzabdomenbestrahlung in allen Fällen mit histologisch gesicherter Vollremission; absolut indiziert erscheint sie bei minimalem (nur mi-

makroskopisch nachzuweisendem) Resttumor; kontraindiziert ist sie bei Resttumor, der im Oberbauch 3 mm und/oder im Unterbauch 1 cm überschreitet; ungeeignet erscheint zumindest die "moving-strip"-Methode bei primär inoperablen Patientinnen mit Peritonealkarzinose, auch wenn sekundär makroskopisch jegliches Tumorgewebe entfernt werden konnte. Möglicherweise muß bei primärer Inoperabilität aufgrund von Peritonealkarzinose, die nicht resezierbare Organe befallen hat, auf den kurativen Therapieansatz verzichtet werden.

Insgesamt muß leider festgestellt werden, daß die erreichten Verbesserungen mit dem 1981 bis 1983 zur Anwendung gekommenen Therapiekonzept hinsichtlich der erhofften Dauerheilungen bescheidener sind, als bei Entwicklung des Therapiekonzeptes erwartet wurde. Für eine abschließende Beurteilung ist die Beobachtungszeit noch zu kurz. Da jedoch andere Therapiemöglichkeiten, wie z.B. höherkonzentrierte intra-abdominale Zytostatikaapplikationen von zweifelhaftem Wert sind, ist nach Ansicht des Autors in sorgfältig ausgewählten Fällen vorerst keine Alternative zur Ganzabdomenbestrahlung gegeben, sofern die Therapie mit kurativer Zielsetzung erfolgt.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

In den Jahren 1981 bis 1983 wurden von im Tumorzentrum München kooperierenden Kliniken 180 Patientinnen mit epitheliale Ovarialkarzinom nach einem Therapiekonzept behandelt, welches bei Therapie mit kurativem Ziel eine Ganzabdomenbestrahlung als alleinige postoperative Therapie oder nach vorausgegangener Chemotherapie, zum Teil nach "second-look"-Operation bzw. tumorreduktiver Zweitoperation vorsah.

Die erreichten Therapieergebnisse werden unter Verwendung historischer Kontrollen verglichen, und zwar mit den Ergebnissen der mit anderen Therapiekonzepten behandelten Patientinnen der Jahre 1973 bis 1977 und 1978 bis 1980.

Der Vergleich aller (FIGO-Stadien I mit IV) in den drei genannten Perioden behandelten Patientinnen zeigt keine signifikanten Unterschiede der allgemeinen und tumorprogressionsfreien Überlebensrate. Bei getrennter Analyse der primär radikal bzw. palliativ operierten sowie primär inoperablen Patientinnen lassen nur die primär radikal operierten Patientinnen mit erhöhtem Risiko einer bereits erfolgten intraabdominalen Tumorausbreitung (FIGO-Stadien I A2, I B2, I C, II A2, II B, II C und III) der Jahre 1981 bis 1983 eine Verbesserung der tumorprogressionsfreien Überlebensrate erkennen. Diese beträgt nach drei Jahren 65 % gegenüber 53 % bei den 1973 bis 1977 behandelten Patientinnen.

Bei allen primär operierten Patientinnen war die Ganzabdomenbestrahlung gut durchführbar, abgesehen von passageren Nebenwirkungen kam es bei keiner Patientin zu rein strahlenbedingten Spätfolgen. Ernste Komplikationen von seiten der Oberbauchorgane waren in zwei Fällen im Zusammenhang mit einer Tumorprogression aufgetreten (Dünndarmileus). Auch nach vorausgegangener Chemotherapie wurde die Ganzabdomenbestrahlung überwiegend gut toleriert. Hier wurden schwere, strahlenbedingte Darmkomplikationen mit einer Häufigkeit von 14 % beobachtet.

Insgesamt muß festgestellt werden, daß die erreichten Verbesserungen mit dem 1981 bis 1983 zur Anwendung gekommenen Therapiekonzept hinsichtlich der erhofften Dauerheilungen bescheidener sind, als bei Entwicklung des Therapiekonzeptes erwartet. Unbeantwortet bleibt die Frage, ob bei radikal operierten Patientinnen die Chemotherapie oder die Strahlentherapie die bevorzugte Methode der adjuvanten Therapie darstellt.

Literatur

- (1) Biefang, Köpke, Schreiber (1977) Medizinische Informatik und Statistik. Springer-Verlag
- (2) Bruckner H.W., Cohen C.J., Deppe G.D., et al. (1977): Chemotherapy of gynecological tumors with platinum II. J.Clin.Hematol. and Oncol. 7, 619
- (3) Bruckner H.W., Cohen C.J., Deppe G., Bhardwaj S., Zaken D., Storch I.A., Goldberg I., Holland I.F. (1982): Ovarian cancer: Schedul modification and dosage intensification of cyclophosphamide, hexamethylmelamine adriamycin and cis-platin regimen (Chap. II). ASCO Meeting, Abstr. C 416
- (4) Busch H. (1980): Risiken und Heilungschancen bei der Tumorthherapie; in: Scherer E. (Hrsg.): Strahlentherapie. Radiologische Onkologie, 289. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York
- (5) Bush R.S. (1984): Ovarian Cancer: Contribution of Radiation Therapy to Patient Management. Radiology 153, 17-24
- (6) Bush R.S., Allt W.E.C., Beale F.A., Bean H., Pringle J.F., Sturgeon J. (1977): Treatment of epithelial carcinoma of the ovary: Operation, irradiation, and chemotherapy. Am.J.Obstet.Gynecol. 127, 692
- (7) Bush R.S. (1977): Malignancies of the ovary, uterus and cervix. Edward Arnold, Publ.Ltd.
- (8) Copeland L.J., Gershenson D.M., Wharton J.T., Atkinson E.N., Sneige N., Edwards C.L., Rutledge F.N. (1985): Microscopic disease at second-look laparotomy in advanced ovarian cancer. Cancer 55, 472.

- (9) Delclos L., Fletcher G.H. (1969): Postoperative irradiation for ovarian carcinoma with the cobald-60 moving strip technique. Clin. Obstet.Gynecol. 12, 993
- (10) Delclos L., Quinlan E.J. (1969): Malignant tumors of ovary managed with postoperative megavoltage irradiation. Radiology 93, 659
- (11) Dembo A.J., Bush R.S., Beale F.A., Bean H.A., Pringle J.F., Sturgeon J., Reid J.G. (1979): Ovarian carcinoma: Improved survival following abdominopelvic irradiation in patients with a completed pelvic operation. Am.J.Obstet.Gynecol. 134, 793
- (12) Dembo A.J., Bush R.S., Beale F.A., Bean H.A., Pringle J.F., Sturgeon J. (1979): The Princess Margaret Hospital study of ovarian cancer: stages I, II, and asymptomatic III presentations. Cancer Treat.Rep. 63, 249
- (13) Dembo A.J. (1984): Postoperative abdomiopelvic irradiation in patients with eptithelial cancer of ovary. J.Cancer Res.Clin. Oncol. 107, 91
- (14) Dembo A.J., Bush R.S. et al. (1980): Postoperative radiotherapy in ovarian cancer stages I and II; in: van Osteron A.T. (Hrsg.): Ther. progress in ovarian cancer, testicular cancer and the sarcomas. Leiden University Press
- (15) Dembo A.J., Van Dyke J., Japp B., Bean H.A., Beale F.A., Pringle J.F., Bush R.S. (1979): Whole abdominal irradiation by a moving-strip-technique for patients with ovarian cancer. Int.J.Rad.Oncol. Biol.Phys. 5, 1933
- (16) Frank S. (1975): Erster Bericht über eine programmierte Chemotherapie des Ovarialkarzinoms. Fortschr.Med. 93, 1309

- (17) Fuks Z., Bagshaw M.A. (1975): The rational for curative radiotherapy of ovarian carcinoma. *Int.J.Rad.Oncol.Biol.Phys.* 1, 21
- (18) Fuks Z. (1975): External radiotherapy of ovarian cancer. Standard approaches and new frontiers. *Sem.Oncol.* 2, 253
- (19) Gershenson D.M., Copeland J.J., Wharton J.T., Atkinson E.N., Sneige N., Edwards C.L., Rutledge F.N. (1985): Prognosis of surgically determined complete responders in advanced ovarian cancer. *Cancer* 55, 1129
- (20) Greiner R., Goldhirsch A., Davis B.W., Veraguth P. (1984): Whole-abdomen radiation in patients with advanced ovarian carcinoma after surgery, chemotherapy, and second-look laparotomy. *J.Cancer Res.Clin.Oncol.* 107, 94
- (21) Greiner R., Goldhirsch A., Joss R., Dreher E., Locher G., Veraguth P., Brunner K. (1982): Postoperatives Behandlungskonzept des Ovarialkarzinoms: Technik, Bedeutung und Grenzen der Strahlentherapie. *Strahlentherapie* 158, 653
- (22) Greiner R., Goldhirsch A., Joss R., Dreher E., Locher G., Veraguth P., Brunner K. (1982): Postoperatives Behandlungskonzept des Ovarialkarzinoms: Technik, Bedeutung und Grenzen der Strahlentherapie. *Strahlentherapie* 158, 653
- (23) Griffiths C.T., Parker L.M., Fuller A.F. (1979): Role of cytoreductive surgical treatment in the management of advanced ovarian cancer. *Cancer Treat.Rep.* 63, 235
- (24) Grönroos M., Nieminen U., Kauppila A., Kauppila O., Saksela E., Väyrynen M. (1984): A prospective, randomized, national trial for treatment of ovarian cancer: the role of chemotherapy and external irradiation. *Europ.J.Obstet. Gynec.repr.Biol.* 17, 33

- (25) Hacker N.F., Berek J.S., Burnison C.M., Heintz A.P.M., Juillard G.J.F., Lagasee L.D. (1985): Whole abdominal radiation as salvage therapy for epithelial ovarian cancer. *Obstet.Gynecol.* 65, 60
- (26) Hainsworth J.O., Malcolm A., Johnson D.H., Burnett L.S., Jones H. W., Greco F.A. (1983): Advanced minimal residual ovarian carcinoma: abdominopelvis irradiation following combination chemotherapy. *Obstet.Gynecol.* 61, 619
- (27) Kjorstad K.E. (1986): Radiotherapie und Ovarialkarzinom. *Gynäkologie* 19, 170-177
- (28) Kjorstad K.E., Welander C., Kolstad P. (1977): Preoperative irradiation in stage III carcinoma of the ovary. *Acta Obstet.Gynecol. Scand.* 56, 449
- (29) Kolstadt P., Davy M. (1977): Individualized treatment of ovarian cancer. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 128, 617
- (30) Kottmeier H.L. (1971): Ovarian cancer with special regard to radiotherapy. *Am.J.Roentgenol.Radium Ther.Nucl.Med.* 111, 417
- (31) Kottmeier H.L. (1968): Clinical staging in ovarian carcinoma; in: Gentil F., Junqueira A.C. (Hrsg.): *Ovarian Cancer. UICC Monograph Series Vol. 11, 146.* Springer-Verlag, New York
- (32) Kottmeier H.L. (1975) Radiotherapy in the management of malignant ovarian tumors; in: De Wattville H.: *Diagnosis and treatment of ovarian neoplastic alterations*, 156. *Excerpta Medica*, Amsterdam-Oxford
- (33) Kühnle H., Frischkorn R., Martin M., Grospletsch G., Hoffmann W. (1983): Erfahrungen mit cisplatinhaltigen Zytostatika-Kombinationen bei 170 Patientinnen mit fortgeschrittenem epithelialen Ovarial-Carcinom. 93. Tagung der Nordwestdeutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe

- (34) Ladner H.A. (1984): Strahlentherapie des Ovarialkarzinoms. Onkologie 7, suppl. 2, 36
- (35) Meerpohl H.G., Pfeleiderer A., Kleine W., Teufel G. (1982): Chemotherapy for stage III - IV ovarian cancer: The CAP-regimen in previously untreated patients. Onkologie 5, 238
- (36) Munnell E.W. (1968): The changing prognosis and treatment in cancer of the ovary. Am.J.Obstet.Gynecol. 790
- (37) Neiyt J.P., van Lindert A.C.M., Vendrik C.P.J., Roozendahl K.J., Stuyvenberg A., Pinedo H.M. (1980): Treatment of advanced ovarian carcinoma with a combination of hexamethylmelamine, cyclophosphamide, methotrexat, and 5-fluorouracil (HEXA-CAF) in patients with and without previous treatment. Cancer Treat.Rep. 64, 323
- (38) Nevin J.E., Pinzon G., Baggerly T.J., Turner F.G., Marsella J.J. (1983): The use of intravenous phenylalanine mustard followed by supervoltage irradiation in the treatment of carcinoma of the ovary. Cancer 51, 1273
- (39) Parker R.T., Parker C.H., Wilbanks G.D. (1970): Cancer of the ovary: Survival based upon operative therapy, chemotherapy and radiotherapy. Am.J.Obstet.Gynecol. 108, 878
- (40) Pfeleiderer A. (1982): Häufigkeit und Epidemiologie. Eine Übersicht über den aktuellen Stand der Diskussion; in: Zander (Hrsg.): Ovarialkarzinom, Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore
- (41) Pfeleiderer A. (1982): Die Chemotherapie beim Ovarialkarzinom. Strahlentherapie 158, 708
- (42) Piver M.S. et al. (1984): Stage II invasive adenocarcinoma of the ovary: results of treatment by whole abdominal radiation plus pelvic boost versus pelvic radiation plus oral melphalan chemotherapy. Clin.Gynecol.Oncol., 168-176

- (43) Richter P., Sarembe B., Lotze W. (1985): Zur Frage einer postoperativen Radio- und/oder Chemotherapie bei Ovarialkarzinomen Stadium III. Zbl.Gynäkol. 107, 237
- (44) Rohloff R., Willich N., Wendt T., Stein G. (1984): Ganzabdomenbestrahlung in moving-strip-Technik nach Chemotherapie und second-look-Operation beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom. Deutscher Röntgenkongreß Baden-Baden
- (45) Rubin P. (1975): Understanding the problem of understaging in ovarian cancer. Seminars in oncology, Vol. 2, No. 3
- (46) Sack H., Leetz H.-K. (1980): Bestrahlungsplanung; in: Scherer E. (Hrsg.): Strahlentherapie. Radiologische Onkologie, 161. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York
- (47) Schray M., Martinez A., Cox R., Ballon S. (1983) Radiotherapy in epithelial ovarian cancer: analysis of prognostic factors based on longterm experience. Obstet.Gynecol. 62, 373
- (48) Schulman P., Kleinbaum Z., Budman D., Weiselberg L., Vinciguerra V., Lovecchio J., Allen S., Degnan T.J. (1984): Long term follow up of patients with epithelial carcinoma of the ovary on cytoxan, adriamycin, cisplatin and hexamethylmelamine (Hexa-CAP). ASCO Abstracts C-642
- (49) Smith J.P. (1978): Chemotherapy in gynecologic cancer. Surgical Clinics of North America Vol. 58 No. 1
- (50) Stein G. (Hrsg.) (1984): Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Ovarialkarzinom. Schriftenreihe des Tumorzentrums München
- (51) Stein G. (1983): Versuch einer kurativen Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms durch radikales chirurgisches Vorgehen und ag- gressive Chemotherapie. Arch.Gynecol. 235, 218

- (52) Tobias J.S., Griffiths C.T. (1976): Management of ovarian carcinoma, current concepts and future prospects. Part one and two. NewEngland Journal of Medicine Vol 294 No. 15, 818 u. No. 16, 877
- (53) Tumorzentrum München (1984): Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Ovarialkarzinom. Schriftenreihe des Tumorzentrum München, Demeter-Verlag
- (54) Villasanta U., Bloedorn F.G. (1968): Operation, external irradiation, radioactive isotopes, and chemotherapy in treatment of metastatic ovarian malignancies. Am.J.Obstet.Gynecol. Vol. 102 No. 4, 531
- (55) Vogl. S.E., Pagano M., Kaplan B.H., Greenwald E., Arsenau J., Bennett B. (1983): Cis-platin based combination therapy for advanced ovarian cancer. Cancer 51, 2024
- (56) Welander C., Kjorstad K.E., Kolstad P. (1978): Postoperative irradiation and chemotherapy in patients with advanced ovarian cancer. Acta Obstet.Gynecol.Scand. 57, 161
- (57) Young R.C., Chabner B.A., Hubbard S.P., Fisher R.I., Bender R.A., Anderson T., Simon R.M., Canellos G.P., De Vita V.T. (1978): Fortgeschrittenes Adenocarcinom des Ovars. New Engl.J.Med. 299, 1261 (Übersetzung)

Danksagung

Für die Unterstützung und Hilfestellung bei der Erstellung dieser Untersuchung möchte ich herzlich danken Herrn Dr. Stein, Frau Schubert-Fritschle (ISB der LMU München), Herrn PD Dr. Eiermann sowie Herrn PD Dr. Schröck (Klinikum rechts der Isar München, Frauenklinik).

